



Universidad de Oviedo

Universidad de Oviedo

Trabajo Fin de Grado

Grado de Medicina

“Manejo del dolor oncológico”

Jorge Martínez Manzano



Universidad de Oviedo

HERMINIO ARTURO GONZÁLEZ SUÁREZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo, Profesor asociado de Ciencias de la Salud en el Departamento de Medicina, área de Radiología y Medicina Física, Facultativo Especialista de Área en Oncología Radioterápica del HUCA.

CERTIFICA:

Que el Trabajo Fin de Grado presentado por D. Jorge Martínez Manzano, titulado “Manejo del dolor Oncológico”, realizado bajo la dirección de D. Herminio A. González Suárez, reúne a mi juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Grado de Medicina

Y para que así conste dónde convenga, firma la presente certificación en Oviedo a 08 de mayo de 2023.

VºBº

Fdo. Herminio A. González Suárez

Director del Proyecto

RESUMEN

El dolor oncológico es uno de los síntomas más prevalentes de los paciente que presentan una patología tumoral, especialmente en estadios avanzados, y que tiene una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes y en su estado de ánimo. Debido a esto es clave que los profesionales sanitarios realicen una búsqueda activa para diagnosticar el dolor y realizar un tratamiento precoz desde fases iniciales del mismo, empleándose escalas subjetivas para diagnosticar y evaluar el dolor que presentan los pacientes, distinguiendo un dolor nociceptivo y un dolor neuropático, ambos con características clínicas diferentes.

Para el tratamiento de esta sintomatología existen una amplia variedad de tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos. La guía para el manejo de estos pacientes desde 1986 ha sido la escala analgésica de la OMS que establece 3 escalones farmacológicos que se ordenan y se aplican de forma secuencial en función de la intensidad del dolor que presenta el paciente (analgésicos no opioides en el primero, opioides menores en el segundo y opioides mayores en el tercero). Aunque esta escala es la más empleada desde hace 4 décadas, las evidencias recientes dudan de que esta sea la forma de tratar a estos pacientes más óptima y plantean alternativas a esta escala.

Además de los fármacos de la escala de la OMS para el tratamiento del dolor oncológico hay otros tratamientos complementarios como son las terapias integrales (acupuntura y mindfulness por nombrar algunas), fármacos adyuvantes que se usan tanto en monoterapia o combinados con los analgésicos de la escala de la OMS y que tienen especial relevancia en el dolor de tipo neuropático. En ocasiones a estos tratamientos se le asocian técnicas invasivas en caso de falta de respuesta a tratamientos farmacológicos.

ABSTRACT

Cancer pain is one of the most prevalent symptoms in patients with a tumor, especially in advanced stages, having a great repercussion in the quality of life and their emotional state. With this information, it is essential that the health professionals do an active search to diagnose cancer pain and treat this symptom in early stages of the illness, using subjective scales to evaluate and measure the pain that the patients present, differentiating nociceptive and neuropathic pain, both of which have clinical differences.

To treat this symptomatology there is a variety of treatments, pharmacological and non-pharmacological. The guide to manage these patients since 1986 is the analgesic ladder of the WHO that establishes 3 pharmacological steps which are ordered and applied in a sequence taking into consideration the intensity of the pain that the patient presents (the first one non opioid analgesics, the second one minor opioids and the third one major opioids). Even though this analgesic scale has been the most used in the treatment of this kind of patients, recent evidence doubts that this is the most optimal way and present alternatives to this guide.

In addition to the drugs used in the analgesic ladder of the WHO for the treatment of cancer pain, there are other complementary treatments which include, integral therapies (acupuncture and mindfulness to name a few), adjuvant drugs which are used both in monotherapy and combined with analgesics of the WHO ladder, being especially useful when it comes to neuropathic pain. Sometimes these treatments are associated with invasive techniques if there is a lack of response to the pharmacological treatment.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1.2 Clasificación del dolor	7
1.3 Evaluación diagnóstica del dolor	8
1.4 Manejo del dolor	9
OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos principales.....	17
2.2 Objetivos secundarios.....	17
Material y métodos.....	18
3.2 Selección de documentos.....	18
3.3.- Proceso de selección de artículos	19
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El dolor es un síntoma muy prevalente en los pacientes oncológicos. Aproximadamente entre un 20 y un 50% de los pacientes con cáncer presentan dolor. La prevalencia del dolor era la más alta en los cánceres de cabeza y cuello y sorprendentemente los pacientes menores de 65 años son más propensos a sufrir dolor que los pacientes más ancianos. En los pacientes oncológicos con dolor el 68% consideran que es el propio cáncer la causa de dolor y un 18% lo asocian con el tratamiento de este. Más de la mitad presentan un dolor de severidad moderada (puntuación entre 4-6 en una escala de valoración del dolor). Este dolor se asocia con un empeoramiento de la calidad de vida y una mayor morbilidad. El dolor causado por el cáncer ha sido relacionado con un aumento del estrés emocional y el riesgo de depresión en aquellos con dolores de larga duración y de mayor severidad, así como alteraciones del sueño. También se trata de algo persistente en supervivientes de cánceres el seguir padeciendo dolor.¹ Aproximadamente un 50% de los pacientes que han sobrevivido a un cáncer van a vivir con dolor crónico.² Todo esto pone de manifiesto la importancia de realizar una correcta evaluación y manejo de estos pacientes con el objetivo de poder mejorar tanto su sintomatología como su calidad de vida.

Por todos estos motivos el dolor oncológico no se debe solo a un estímulo de nociceptores sino que también implica un cierto factor emocional. Todo esto hace la experiencia del dolor sea multidimensional y que tenga impacto en todos los aspectos de la vida de los pacientes. Algunos estudios acuñan el término de dolor total, definiéndolo como una experiencia compleja y subjetiva que cambia con el tiempo y que se ve influida por multitud de factores como son la genética, los antecedentes personales, el estado de ánimo, las diferencias sociales y culturales, las expectativas de cada persona y su actividad cognitiva.

1.2 Clasificación del dolor

El dolor puede clasificarse siguiendo diferentes enfoques:

1. Basándonos en la cronología: se diferencia en agudo (episodios de intensidad moderada-alta con una duración menor de una semana), subagudo (duración entre 7 días y 6 meses, en donde la intensidad suele ser moderada y ya hay cierto componente emocional), crónico (duración mayor de 6 meses, de intensidad media y un importante componente psicológico y emocional) e irruptivo (se define como una exacerbación transitoria, de moderada a severa intensidad (EVA mayor de 7) y de corta duración (menos de 20-30 minutos) sobre el fondo de un dolor crónico generalmente bien controlado (definido como EVA menor de 5) con tratamiento opioide, muchas veces relacionado con un evento desencadenante).⁴
2. Según su patogenia:
 - Dolor nociceptivo: (debido a una excitación anormal de los nociceptores, el cual se puede dividir a su vez en somático (dolor cuyo origen está en piel, mucosas, músculos, huesos, vasos, pleura o peritoneo, de fácil localización, constante e irradiado siguiendo los trayectos nerviosos) y en visceral (cuyo origen está en las vísceras y se trata de un dolor sordo, continuo y profundo con irradiación difusa).⁵
 - Dolor neuropático: su prevalencia se estima en torno a un 40%. Este tipo de dolor está causado por daño producido en los nervios bien sea por el propio tumor y/o los tratamientos utilizados como son la quimioterapia, radioterapia o la cirugía. El daño en los nervios es producido por la compresión o la invasión del nervio por parte de la masa tumoral, por toxicidad neurológica causada por la quimioterapia o la radioterapia. Clínicamente el dolor neuropático difiere del dolor nociceptivo en su sintomatología tanto de hipersensibilidad (quemazón, descargas eléctricas, cosquilleo) como de hiposensibilidad (anestesia de la zona y debilidad muscular). Toda esta clínica deteriora más la calidad de vida de los pacientes que el dolor nociceptivo puro. Una forma especial es el que

es inducido por los agentes quimioterápicos, especialmente los agentes de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino) y los taxanos, en donde los mecanismos causantes del mismo son la disrupción del transporte axonal, cambios en los canales iónicos y en la actividad de los receptores, daño e inflamación del tejido y daño mitocondrial. Todo esto se presenta en muchos pacientes como una neuropatía periférica que cursa con dolor.⁶ El diagnóstico del dolor neuropático es complejo ya que no hay un algoritmo diagnóstico estandarizado y se basa en la combinación de la semiología del dolor (quemazón, descargas eléctricas, sensación de pinchazos) y para ello se han desarrollado cuestionarios para el screening de este tipo de dolor.⁷

Otro dolor muy frecuente en los pacientes oncológicos es el óseo. Las metástasis óseas es una complicación frecuente del cáncer, causando dolor y fracturas patológicas empeorando la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad. El continuo crecimiento del tumor da lugar a episodios de dolor irruptivo (el cual sucede en el 75% de los pacientes con metástasis óseas). El dolor óseo del cáncer es multifactorial, y sus mecanismos son complejos y evolucionan con el tumor. Tanto las células tumorales como la matriz ósea y las células inflamatorias segregan mediadores que se encargan de activar nociceptores, dañar las fibras nerviosas y secretar factores de crecimiento responsables del crecimiento patológico y de la reorganización de las fibras nerviosas que inervan el tejido óseo. Todo esto causa una sensibilización periférica y central. A su vez la interacción de las células metastásicas con los osteoclastos causa destrucción ósea, fracturas patológicas y dolor refractario al tratamiento.⁸

1.3 Evaluación diagnóstica del dolor

La evaluación del dolor relacionado con el cáncer es complicada debido al carácter subjetivo del propio dolor y a la complejidad de la patología subyacente.⁹

La valoración inicial del dolor oncológico se rige por los mismos principios que la evaluación del dolor no oncológico. Para ello es fundamental una anamnesis exhaustiva acerca de las características del dolor:⁵

- Localización anatómica

- Intensidad del dolor
- Características (nociceptivo frente a neuropático)
- Frecuencia de episodios
- Factores moduladores
- Duración del dolor
- Irradiación o no
- Relación temporal (matutino o vespertino)
- Respuesta a tratamiento farmacológico

Todo paciente oncológico debería realizarse de manera sistemática una evaluación pronóstica empleando la clasificación de Edmonton que ha demostrado tener capacidad pronóstica y validez en la elección de la terapia, sobre todo en pacientes con dolores complejos.³

En los pacientes con un buen estado cognitivo hay diversas formas de evaluar la severidad del dolor que sufren los pacientes: valoración del dolor mediante una escala numérica (siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el mayor dolor posible) o escalas de tipo cualitativo (ausencia de dolor, dolor leve, moderado o severo) y mantener siempre la misma escala para una correcta monitorización de la evolución con el tiempo. Si el paciente tiene deterioro cognitivo podemos aun así ver señales que nos indiquen malestar como son la agitación o la irritabilidad, pudiéndose emplear analgesia de forma empírica, observándose por varios autores una disminución de la agitación de los pacientes.¹⁰

1.4 Manejo del dolor

Una vez que ya se ha realizado el diagnóstico y la evaluación, un manejo multidisciplinar puede ser implementado, primero valorando las expectativas de mejora que tienen los propios pacientes y ajustarlas en función del tipo de dolor, mejorando la adherencia al tratamiento.¹⁰

Una de las estrategias de manejo válidas a día de hoy aunque cada vez más en discusión es la escala analgésica de la OMS. En esta escala se establece un manejo farmacológico secuencial y ascendente en el tratamiento del dolor. Este tratamiento debe realizarse desde el principio por vía oral o transdérmica y no inyectando los fármacos y que suele

ser necesario un uso temprano de los mórficos y que esto no supone la aparición de toxicomanías por los mismos.¹¹

De forma básica los tres primeros escalones de la escalera son los fármacos (entre los que se encuentran paracetamol y AINE, opioides menores y mayores) y el cuarto escalón se reserva para las técnicas intervencionistas que se reservan para las unidades del dolor.³

1. Primer escalón: incluye al paracetamol (analgésico) y a los AINE (antiinflamatorios y analgésicos). Son útiles en el dolor de intensidad leve y moderada. Existe un techo analgésico con estos fármacos, lo que significa que un aumento de la dosis no implica un aumento del efecto analgésico.¹² Se pueden usar en cualquier nivel de la escala analgésica de la OMS siempre que no estén contraindicados, viéndose en algunos estudios que la combinación de paracetamol con opiáceos de alta potencia implican una mejoría del dolor y un mayor bienestar de los pacientes.³ La dosis de paracetamol también se ve limitada por la toxicidad hepática a una dosis máxima de 4g/día. Uno de los efectos más importantes de los AINE es prevenir la sensibilización periférica al inhibir el enzima de la ciclooxigenasa que produce prostaglandinas inflamatorias que causan respuestas nociceptivas sostenidas que disminuyen el umbral del dolor tanto de tipo nociceptivo como neuropático.¹² Es importante monitorizar los efectos a largo plazo tanto de los AINE como los inhibidores selectivos de la COX-2 (valdecoxid parenteral; se emplea en el dolor agudo y permite el ahorro de opiáceos)¹¹ por su importante toxicidad como son los sangrados gastrointestinales, nefrotoxicidad o disfunción plaquetaria.¹³ Varias revisiones de Cochrane de 2017 establecen que no hay suficiente evidencia para apoyar o rechazar el uso tanto de paracetamol como de AINE tanto en monoterapia como combinados con opioides para el tratamiento del dolor tanto leve como moderado.¹⁴ La combinación de AINE no mejora el efecto analgésico pero sí aumenta la toxicidad.³ Otro analgésico no opioide que ha demostrado en revisiones recientes eficacia tanto en monoterapia como combinado con opioides es la dipirona.¹³

2. Segundo escalón: El dolor una vez que se vuelve moderado suele implicar ascender en la escalera analgésica. En este escalón se recomienda el uso de opiáceos débiles como el tramadol, la codeína, oxycodona o la hidrocodona. Este escalón se encuentra en discusión. Un meta – análisis de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados mostró la ausencia de diferencias significativas entre la efectividad de analgésicos no opioides en monoterapia frente a la combinación de un analgésico no opioide con un opioide menor. Los estudios disponibles no demuestran una clara diferencia entre los fármacos del primer y del segundo escalón de la OMS. La evidencia disponible que tenemos indica que la codeína ha demostrado ser más eficaz que el placebo pero con un mayor riesgo de efectos adversos como las náuseas o los vómitos.¹³ Estudios recientes ponen en duda y plantean la abolición del segundo escalón en favor del uso de bajas dosis de morfina, a la que los pacientes con dolor moderado por cáncer son más propensos a responder en ausencia de diferencias en cuanto a efectos adversos en ambos grupos.¹⁰ Estudios no controlados muestran que el efecto de los fármacos del segundo escalón tienen un efecto limitado a unos 40 días aproximadamente y que el cambio al tercer escalón suele deberse a una analgesia insuficiente y a un techo analgésico con los opioides débiles, en lugar de deberse a efectos secundarios.¹³
3. Tercer escalón: Este escalón se centra en los opioides mayores. Entre los opioides mayores, el fármaco más estudiado y con el que se comparan el resto de los fármacos es la morfina. Además de la eficacia totalmente establecida también tiene a su favor las diferentes vías de administración (oral, rectal, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intratecal, cada una con su dosificación particular).³ Las diferentes revisiones sistemáticas apoyan el uso de la morfina oral como el tratamiento estándar del dolor oncológico moderado y severo, con pocos efectos adversos. Otro fármaco que ha demostrado niveles de analgesia similares es el fentanilo transdérmico, que también presenta una buena tolerancia por los pacientes.¹³ Este fármaco es una alternativa válida y muy cómoda en pacientes con dolor controlado y que tienen requerimientos estables de analgesia.³ Otras opciones en este escalón son la oxycodona, hidromorfona o la metadona. De forma general la dosis de opioides se tiene que ajustar a la

función renal del paciente, siendo el fentanilo y la buprenorfina los fármacos más seguros en casos de fallo renal estadio 4 o 5 (filtrado glomerular estimado menor de 30ml/min)¹³ Los opioides deben administrarse de forma sistemática, a las horas correspondientes, para el tratamiento del dolor basal, añadiendo analgesia de rescate en caso de necesidad entre las dosis programadas.

No todos los pacientes responden de la misma manera a los opioides, eligiéndose el fármaco adecuado para cada paciente de forma empírica.² Una enzima fundamental en el metabolismo de muchos opioides que se administran en forma de profármacos es la CYP2D6. Aquellos pacientes que son metabolizadores lentos tendrán un escaso control analgésico si usan profármacos (codeína, oxicodona, entre otros), mientras que los metabolizadores ultrarrápidos tienen riesgo de toxicidad por opioides.² En casos de dolor irruptivo se suele emplear el fentanilo que se absorbe por la mucosa oral ya que tiene un inicio de acción muy rápido y una corta duración del efecto.¹¹ Estos opioides del tercer escalón no se pueden dar combinados con los del segundo escalón y se diferencian de estos en que no presentan ese techo analgésico, pudiendo aumentarse la dosis para controlar mejor el dolor tanto como sea tolerado por el paciente.¹² Un opioide que funciona de una forma diferente es la metadona ya que actúa como analgésico a 3 niveles: es un potente opioide con interacciones con el receptor opioide μ y antagonizando el receptor NMDA que se activa en el dolor crónico y que cuando se bloquea puede mejorar la analgesia y revertir la posible tolerancia desarrollada a los opioides. Debido a esto es una opción de tratamiento en casos de dolor severo que responden pobremente a la morfina y otros opioides.¹³

Los efectos adversos de los opioides varían en los pacientes dependiendo de factores como son la edad, las comorbilidades, diferencias genéticas o el estado de la enfermedad. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, los vómitos, el estreñimiento y las alteraciones cognitivas. Otros efectos no deseados incluyen la xerostomía, retención urinaria, depresión respiratoria, prurito o hiperalgesia. La mayoría de los efectos secundarios aparecen precozmente en los primeros días o semanas, salvo el estreñimiento para el cual el paciente no desarrolla tolerancia y no está relacionado con la dosis. Todo

paciente debe recibir un laxante de forma profiláctica junto con ciertas recomendaciones dietéticas para prevenir el estreñimiento.¹²

Cuando el tratamiento analgésico no está siendo efectivo o los efectos adversos son intolerables por los pacientes se debe valorar cambiar el opioide por otro del tercer escalón, lo que se conoce como la rotación de opioides, que ha demostrado mejorar la analgesia y la satisfacción de los pacientes. Cuando vas a cambiar un opioide por otro hay que calcular la dosis equianalgésica y disminuir esa dosis en un 25-50%, escalando la dosis tras el cambio para mejorar el efecto analgésico, siendo una excepción la metadona.¹⁵

4. Cuarto escalón: Este escalón se emplea en las situaciones en las que hay una inadecuada respuesta a los fármacos del tercer escalón y/o a los otros fármacos adyuvantes. Las opciones disponibles de tratamiento son el uso de bloqueos nerviosos, así como la administración espinal de analgésicos, opioides o adyuvantes. En casos de dolor abdominal se puede valorar un bloqueo del plexo celiaco, especialmente en casos de cáncer de páncreas. La analgesia epidural o intratecal permite que diferentes fármacos sean administrados de forma simultánea y permite el uso de fármacos que no están disponibles en forma oral. Esta intervención está contraindicada en pacientes que tienen riesgo de sangrado o de infección. Respecto a los bloqueos nerviosos, las evidencias más recientes plantean la posibilidad de una mayor efectividad si se implementan en una fase más precoz de la enfermedad.¹⁰
5. Fármacos adyuvantes: este tipo de medicación se usa para el manejo del dolor nociceptivo en combinación con opioides o en monoterapia para el manejo del dolor de tipo neuropático.¹⁰
 - a. Antidepresivos: debido a la complejidad de la fisiopatología del dolor neuropático (papel de los receptores de noradrenalina, serotonina, receptores opioides y receptor NMDA) los antidepresivos pueden ser efectivos para tratar este tipo de dolor. Tanto la duloxetina como la venlafaxina han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de la neuropatía secundaria al tratamiento con quimioterápicos como los taxanos o el oxaliplatino. Los antidepresivos tricíclicos también son una

opción terapéutica que valorar de forma individualizada debido a la ausencia de muchas opciones terapéuticas

- b. Anticonvulsivantes: La pregabalina ha demostrado ser superior tanto a la gabapentina como a la amitriptilina en el tratamiento del dolor neuropático oncológico, teniendo menor dolor, menor necesidad de opioides de rescate y un mejor estado funcional en los pacientes tratados con pregabalina comparado con los pacientes tratados con gabapentina o amitriptilina. La gabapentina a pesar de no haber demostrado efecto, las guías clínicas consideran razonable usarlo en ciertas situaciones debido a la escasez de tratamientos.¹⁰
- c. Ketamina: ya empiezan a aparecer estudios en donde se plantea el uso de ketamina como adyuvante de los opioides en el tratamiento del dolor oncológico pero de momento la evidencia que avale su eficacia y sus beneficios en el tratamiento de estos pacientes es escasa e insuficiente. Una escalada rápida hasta dosis altas de ketamina no parece que tenga ningún beneficio clínico y puede asociarse con importantes efectos adversos.¹⁶
- d. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el manejo de dolor neuropático refractario: Un estudio prospectivo de casos publicado en 2022 aportó evidencias que apoyan el uso de panitumumab como tratamiento eficaz en casos de pacientes con dolor neuropático que no responde a otros tratamientos (14 de 20 pacientes de este estudio experimentaron un importante alivio de su dolor).¹⁷

Estudios recientes sugieren que a pesar de no estar incluidos en la escala analgésica de la OMS valorar desde el inicio de la enfermedad el uso tanto de fármacos adyuvantes, terapias integradas y terapias de tipo intervencionista, al ser más beneficiosas cuando se ofrecen de forma precoz en la enfermedad en lugar de reservarlas para aquellos casos que son refractarios al tratamiento farmacológico.

- Terapias integrales: a pesar de no ser una opción de tratamiento de primera línea, algunos pacientes podrían beneficiarse del uso de estrategias no farmacológicas en combinación con el enfoque farmacológico.

- Acupuntura: se estima que en torno a un 30% de los pacientes oncológicos usan la acupuntura. Los resultados son algo conflictivos y tienen un alto riesgo de estar sujetos a sesgos. Un estudio piloto de acupuntura encontró un descenso en las puntuaciones de la escala del dolor, y un descenso en la prescripción de medicación para el dolor. Debido a esto debe valorarse de forma individualizada sopesando posibles beneficios y riesgos.¹⁰
- Mindfulness: se describe como una práctica de control cognitivo y manejo de las emociones. Cada vez hay más estudios que evalúan su utilidad en los pacientes con cáncer, para los cuales puede ser una herramienta útil en la percepción del dolor y puede que esté asociado en el descenso de ciertos biomarcadores que están asociados con el estrés.¹⁰

La evidencia que se tiene respecto al uso de este tipo de terapias para tratar el dolor oncológico es esperanzadora. Estas terapias presentan pocos efectos secundarios, son generalmente seguras cuando las aplican profesionales formados. Tienen el inconveniente que tienen que ser financiadas por los propios pacientes, por lo que puede haber incapacidad por parte de los pacientes de costearlas lo cual supone desigualdades en el tratamiento de los pacientes.¹⁸

- Radioterapia: la radioterapia es una parte integral del tratamiento del dolor, especialmente en las metástasis óseas. La radioterapia reduce los requerimientos de analgesia, mejora la calidad de vida de los pacientes, así como mejorar la función del aparato esquelético al reducir el riesgo de fracturas patológicas o la compresión medular producida por las metástasis espinales. Hay recomendaciones con mucha evidencia que aconsejan el uso de una dosis baja de radioterapia (8Gy)¹³ en adultos con dolor relacionado con las metástasis óseas debe indicarse si está disponible. El tratamiento con radioterapia se considera más paliativo que curativo.
- Radioisótopos: en casos muy seleccionados de pacientes con metástasis osteoblásticas, la radioterapia con isótopos puede ser muy eficaz en aliviar el dolor de estos pacientes. Un estudio aleatorizado que estudiaba el efecto del radio-223 en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración química

mostró un descenso en los eventos relacionados con el aparato locomotor, en el dolor y una mejoría en la calidad de vida, siendo el radioisótopo de elección en pacientes con cáncer de próstata.¹³

- Bifosfonatos: existe evidencia que apoya el beneficio analgésico adicional que aportan estos fármacos, disminuyendo la incidencia de dolor óseo inducido por el cáncer, aunque no presentan efecto en relación con el dolor agudo.¹⁹ Son el tratamiento estándar de la hipercalcemia y de la prevención de eventos del aparato locomotor en el cáncer metastásico. Existen 1 ensayo clínico aleatorizado que encontró un alivio similar del dolor del cáncer prostático con una infusión de ibandronato intravenoso, siendo equivalente a la obtenida con una dosis única de radioterapia. Hay siempre que tomar medidas preventivas para prevenir la osteonecrosis mandibular.¹³
- Denosumab: este anticuerpo monoclonal está indicado como alternativa a bifosfonatos para el tratamiento de los pacientes con metástasis por tumores sólidos y por mieloma. También hay que tomar medidas para prevenir la osteonecrosis mandibular al igual que con los bifosfonatos.¹³ Es reseñable destacar que hay múltiples estudios que comparan los bifosfonatos con el denosumab y demuestran que este último tiene más eficacia en la prevención de eventos del aparato esquelético y en el alivio del dolor.¹⁹

OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

1. Conocer los diferentes tipos de dolor relacionados con el cáncer, sus mecanismos etiológicos, su clínica y sus implicaciones en la vida de los pacientes oncológicos.

2.2 Objetivos secundarios

1. Analizar los métodos diagnósticos empleados para filiar los diferentes tipos de dolor que padecen estos pacientes.
2. Valorar la aplicación de nuevas terapias en el tratamiento multidisciplinar del dolor oncológico.

Material y métodos

3.1 Diseño de estudio

Se ha planteado realizar una revisión bibliográfica narrativa con el propósito de recoger información procedente de diferentes artículos que tratan sobre el dolor en el paciente oncológico y sobre las diferentes estrategias de manejo terapéutico del mismo, tanto farmacológicas como no farmacológicas, entre ellas los tratamientos invasivos del dolor.

3.2 Selección de documentos.

Antes de la búsqueda de artículos en las diferentes bases de datos se establecieron el uso de palabras clave mediante descriptores de búsqueda MeSH, obteniendo: “cancer pain”, “analgesics”, “analgesics”, “opioid”, “nociceptive pain”, “neuralgia” y “pain management”.

La búsqueda de los documentos se realizó a través de bases de datos como PubMed, WOS, Scielo, complementando esta información encontrada con Google académico.

En estas bases de datos utilizamos el sistema de búsqueda avanzada para precisar aún más la información combinando términos y descriptores propios mediante los operadores “AND” Y “OR”, especificando que estos términos estuviesen en el título o en el resumen del artículo. A todo esto se le añadieron filtros de periodicidad entre 2000 y 2023 e idiomas inglés y español. (Véase a la tabla 1)

3.3.- Proceso de selección de artículos

Después de buscar los artículos en las diferentes bases de datos se eligieron los artículos que atendían a los objetivos propuestos para la realización de este trabajo. Para seleccionarlos se emplearon unos criterios de inclusión y de exclusión propios. (Véase figura 1)

- Criterios de inclusión
 - Publicaciones en español o en inglés
 - Periodicidad entre el 2017 y 2023
 - Acceso al documento completo de forma gratuita
 - Publicaciones relacionadas con el tema de estudio
- Criterios de exclusión
 - Publicaciones para las cuales no hay acceso al documento completo de forma gratuita.
 - Publicaciones que no trataran del tema a estudio.
 - Publicaciones en donde los datos se repiten o coinciden con otros artículos más completos.

BASE DE DATOS	COMBINACIONES	RESULTADOS
PUBMED	“Cancer pain” [Title/Abstract]	9018 results
	“Cancer pain” [Title/Abstract] AND “Cancer pain treatment” [Title/Abstract]	212 results
	“Cancer pain” [Title/Abstract] AND “Epidemiology” [Title/Abstract]	78 results
SCIELO	“Cancer pain”	939 results
	“Cancer pain” AND “Cancer pain treatment”	406 results
DIALNET	“Cancer pain” (artículo de revista)	767 results
	“Dolor oncológico” (artículo de revista)	545 results
TOTAL		11965 results

Tabla 1: Estrategia de búsqueda

Fuente: Elaboración propia

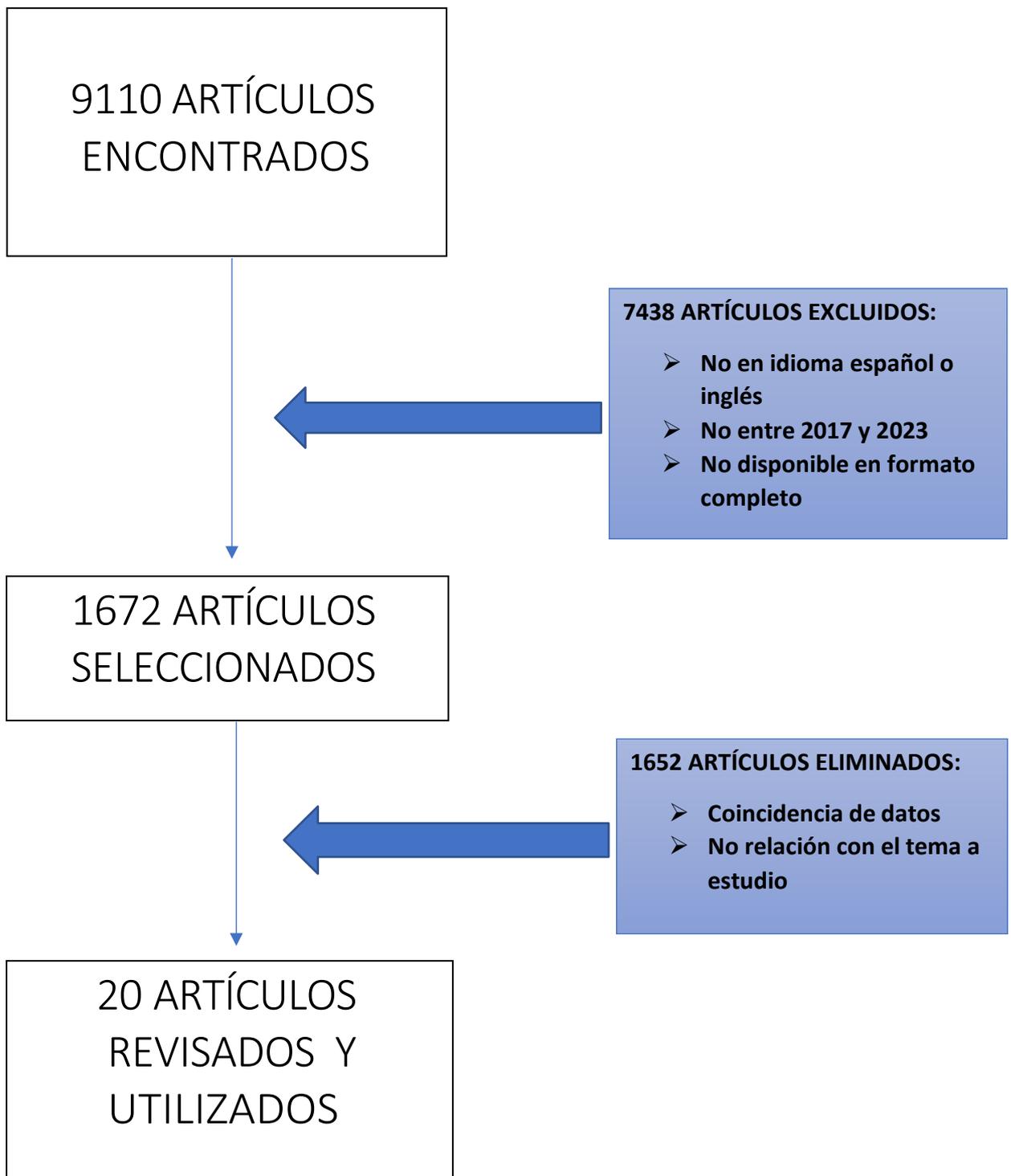


Figura 1. Proceso de selección y extracción de datos

Fuente: elaboración propia

RESULTADOS

El dolor oncológico es uno de los síntomas más prevalentes de la patología oncológica. Según un estudio de metaanálisis ⁵ el 59% de los pacientes en tratamiento por cáncer lo presentan, y el porcentaje aumenta en casos de enfermedad avanzada (64%), además de ser una secuela en un tercio de los pacientes que reciben un tratamiento curativo (33%). Esta sintomatología ha demostrado tener un gran impacto en el bienestar y en la calidad de vida del paciente en las diferentes esferas (social, estado de ánimo, relación con familia y amigos, actividades, etc). La evidencia científica muestra una relación directa entre la calidad de vida y la supervivencia con un tratamiento paliativo implementado precozmente y de forma efectiva con un adecuado manejo del dolor. A pesar de los avances que se siguen realizando, existe todavía un infradiagnóstico e infratratamiento en una importante cantidad de pacientes. Una de las razones que puede explicar esto es la aplicación inadecuada de la limitación del uso de opioides, algo más común en países como Estados Unidos. ⁵

El manejo del dolor pretende optimizarse en los resultados en 5 dimensiones, algo que se reconoce como las “5 As” las cuales son:

- Analgesia: optimizar el tratamiento del dolor
- Actividades: optimizar la funcionalidad en las distintas actividades de la vida diaria (función psicosocial)
- Efectos adversos (adverse): minimizar los efectos adversos del tratamiento
- Abuso de medicación: evitar adicciones relacionadas con fármacos
- Efecto (affect): relación entre el dolor y el estado de ánimo

Los profesionales sanitarios tienen que familiarizarse con el manejo multidisciplinar del dolor tanto de forma farmacológica, neuroquirúrgica y conductual, coordinándose con otras profesiones como son enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional.

Los médicos deben realizar un cribado y una búsqueda activa del dolor en los pacientes diagnosticados con una patología tumoral.²⁰ La escala más globalmente aceptada es la escala visual analógica del dolor que nos permite clasificar el dolor en función de su intensidad (leve de 1 a 3, moderado de 4 a 7 y severo de 8 a 10) ⁵, además de una

adecuada historia clínica que nos permita también clasificar el dolor en función de la cronología y de la clínica que presenta, pudiendo orientar los diferentes componentes del dolor y poder manejarlos de manera individualizada y específica.⁷ Es importante emplear la misma escala de evaluación a lo largo del curso clínico para una correcta valoración de cada paciente.¹⁰ Debido a la naturaleza subjetiva del dolor oncológico, el estándar es la evaluación propia del paciente de su dolor,⁹ incluyendo todas las esferas del mismo,⁷ pudiendo usarse otras escalas con imágenes en pacientes que no pueden usar una escala numérica o que presentan un deterioro cognitivo (como la escala de caras de dolor).⁹

El algoritmo fundamental para el manejo del dolor oncológico es la escala analgésica de la OMS. A pesar de la función que tiene la escala desde un punto de vista académico, el manejo del dolor oncológico es más complejo que una escala de 3 niveles como la que sugiere la OMS. En el primer escalón están los analgésicos no opioides como son los AINES y el paracetamol. Los estudios actuales ponen de manifiesto la escasa eficacia del paracetamol asociado con el riesgo de importantes efectos adversos como es la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad, lo que hace que haya que limitar la dosis de paracetamol diaria a 4 g o incluso reducirla a 3 g diarios.^{5 12} Importante valorar la profilaxis de la úlcera péptica en caso de tratamiento prolongado con AINES mediante el uso de inhibidores de la bomba de protones. La combinación del tratamiento con AINES y de opioides permite reducir la dosis de opioides evitando los efectos adversos de sedación y de función cognitiva de los mismos se vuelven incapacitantes⁵ aunque las revisiones no permiten aceptar o rechazar su eficacia en el tratamiento en monoterapia o combinado con opioides del paracetamol y de AINES.^{13 14} La dipirona es un AINE que una revisión sistemática concluye que podría usarse tanto en monoterapia como combinado con opioides.¹⁴

Esta escala de la OMS continua con los opioides débiles como son la codeína el tramadol o la dihidrocodeína. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no pone de manifiesto una mejora en la eficacia en el tratamiento combinado de primer escalón con opioides débiles en comparación con tratamiento farmacológico no opioide solo.¹³ Los estudios que hay disponibles hoy en día no muestran diferencias de eficacia entre los fármacos de primer y de segundo escalón con un aumento de los efectos adversos.

Múltiples autores proponen eliminar el segundo escalón de la OMS en favor de un tratamiento con dosis bajas de morfina con un estudio a favor de este manejo que aún no está en la guía de la OMS.¹³

El tercer escalón se basa en los opioides fuertes en el tercer escalón de la OMS siendo el fármaco de referencia y de comparación en los estudios es la morfina. La morfina oral ha sido demostrada como analgésico eficaz con un bajo porcentaje de efectos adversos intolerables (6%) por revisiones sistemáticas de Cochrane, obteniendo datos similares con el fentanilo transdérmico.¹³ La dosis tiene que ajustarse en caso de modificar la vía de administración (potencia de morfina oral a intravenoso o subcutánea oscila entre 1:2 y 1:3)¹³ También hay que ajustar la dosis del fármaco en base a la función renal siendo el fentanilo y la buprenorfina los opioides más seguros en pacientes con fallo renal estadios 4 y 5 (filtrado glomerular menor de 30ml/min)¹³ Los efectos adversos son variados y a la mayoría el paciente desarrolla tolerancia con excepción del estreñimiento estableciéndose una profilaxis con laxantes y medidas dietéticas siempre que se inicia este tratamiento. Ante la falta de respuesta a morfina y otros opioides en dolores severos la metadona es una buena opción para su tratamiento por su acción analgésica a 3 niveles entre ellos antagonizar el receptor de NMDA mejorando la analgesia y revirtiendo la posible tolerancia desarrollada a los opioides.¹³ La rotación de opioides ha demostrado su eficacia en mejorar el manejo del dolor de los pacientes y aumentando la satisfacción de los mismos con un ensayo clínico que comparaba la respuesta clínica de la morfina oral frente a la oxicodona oral como primera línea de tratamiento, en donde ambos tuvieron una respuesta similar (62 y 67% respectivamente) y que en caso de no responder se cambiaban entre sí obteniéndose respuestas similares independientemente del fármaco que se usara primero, demostrando que la rotación de opioides se puede usar cuando los pacientes no responden al opioide de primera elección, disminuyendo la dosis un 25% de la dosis equivalente y aumentándola progresivamente, salvo la metadona.¹²

Respecto al cuarto escalón, la bibliografía reciente plantea la mayor eficacia de los bloqueos nerviosos en caso de que se realizan en una fase temprana del curso de la enfermedad. Un ensayo clínico aleatorio comparó el bloqueo simpático precoz frente al tardío en el manejo del dolor abdominal por un cáncer pélvico, demostrando que una

intervención precoz redujo la necesidad de analgesia oral y mejoró el control del dolor y la calidad de vida de los pacientes.¹⁰

En combinación con los opioides hay múltiples tratamientos coadyuvantes que también tienen indicación en monoterapia en el caso del dolor de tipo neuropático. Dentro de este grupo de fármacos están los antidepresivos como es la duloxetina que en un estudio multicéntrico aleatorizado se observó un descenso en la valoración de los pacientes de su dolor en neuropatía periférica inducida por tratamientos quimioterápicos como son los platinos y los agentes taxanos.¹² Otra opción son los anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina y amitriptilina) que deben considerarse en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con respuesta parcial a opioides, disminuyendo el dolor, la necesidad de opioides y mejorando la calidad de vida de los pacientes.¹⁰ Por el contrario un metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados en donde se comparaba la monoterapia con opioides frente a la terapia combinada de opioides junto a pregabalina o gabapentina en donde no había una diferencia significativa entre ambos grupos con un aumento de las reacciones adversas en el grupo de la terapia combinada. A pesar de esto no hay evidencia suficiente para desestimar la eficacia de la terapia combinada y los clínicos tienen que analizar individualmente cada caso sopesando los beneficios y los efectos adversos.¹² La ketamina se está empezando a estudiar como adyuvante en el dolor neuropático pero la evidencia hoy en día es escasa e insuficiente, siendo necesario estudios prospectivos de mayor tamaño muestral.¹⁶ Otras vía de tratamiento son los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico que en un estudio prospectivo han demostrado respuesta al panitumumab en pacientes con dolor neuropático que no responden a otros tratamientos.¹⁷

La evidencia actual sugiere la implementación desde fases iniciales de la enfermedad tanto de fármacos adyuvantes como de medidas intervencionistas o terapias integrales aunque no estén incluidas en la escala analgésica de la OMS.

Respecto a las terapias integrales no existe mucha evidencia suficiente y de calidad que apoye su uso en la primera línea, valorando individualmente cada caso. Tanto la acupuntura como la terapia de mindfulness son posibles tratamientos complementarios en estos pacientes con pocos efectos secundarios y seguras si las realizan profesionales formados.¹⁰

Para el manejo del dolor óseo causado por metástasis óseas el tratamiento de elección es la radioterapia, siempre que sea disponible el uso de dosis bajas de radioterapia de 8 Gy, mejorando la calidad de vida y reduciendo las necesidades de medicación para el dolor. También la radioterapia disminuye el riesgo de fracturas patológicas y es un tratamiento fundamental del síndrome de compresión medular producido por metástasis vertebrales.¹³ Los radioisótopos son un tratamiento eficaz de las metástasis osteoblásticas en pacientes con cáncer de próstata, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida de estos pacientes siendo de elección el radio 223.¹³ Hay estudios que evidencian el efecto analgésico de los bifosfonatos ¹⁹, encontrando un ensayo clínico aleatorizado en donde se equipara el efecto analgésico de una infusión de ibandronato por vía parenteral al efecto de una dosis única de radioterapia. Los bifosfonatos son los fármacos de elección en la prevención de eventos del aparato locomotor en pacientes con metástasis óseas, siendo otra posible alternativa el denosumab.¹³

DISCUSIÓN

El dolor oncológico es uno de los síntomas fundamentales a tratar en los pacientes con patología tumoral y sobre el que hay más bibliografía al respecto. Una vez analizada los estudios disponibles podemos llegar a la conclusión que la prevalencia del dolor oncológico es muy alta, especialmente en los pacientes con patología tumoral de estadiaje avanzado. Todos estos datos ponen de manifiesto la importancia de realizar una búsqueda activa del dolor en aquellos pacientes que acaban de ser diagnosticados de cáncer con el objetivo de llevar a cabo un abordaje multidisciplinar precoz del dolor. Otro concepto importante de los estudios recientes del tema es el impacto del dolor en todas las esferas de la vida del paciente y el impacto de este en la calidad de vida de los pacientes, además de la necesidad de abordar esta sintomatología tanto con fármacos como con otras intervenciones no farmacológicas. También es importante resaltar la persistencia del dolor incluso en pacientes que han recibido tratamiento curativo para su enfermedad del tal forma que hace fundamental un seguimiento y manejo crónico de estos pacientes sobre los cuales hay pocos estudios al respecto y para los cuales habría que diseñar protocolos de tratamiento más estandarizados y con una mayor evidencia.

El diagnóstico es otra parte del manejo de estos pacientes en donde no hay demasiados estudios al respecto y en donde los métodos diagnósticos para el dolor no han evolucionado a la par que sus tratamientos. Debido al carácter subjetivo del dolor y a la diferente percepción que diferentes pacientes pueden tener para un dolor de similar intensidad, el método diagnóstico de elección sigue siendo la evaluación del paciente mediante el uso de escalas visuales analógicas tanto numéricas como cualitativas, siempre usando la misma escala para poder monitorizar la respuesta a los tratamientos. La percepción del dolor por parte de los pacientes cambia a lo largo del tratamiento y el transcurso de la enfermedad, de tal forma que estos métodos no permiten una evaluación objetiva del dolor tanto para poder hacer un diagnóstico inicial como para hacer controles sucesivos, lo que también dificulta la extrapolación de los resultados de los diferentes estudios y comparar los resultados de los diferentes abordajes para poder establecer un tratamiento estándar. Una línea de investigación con el objetivo de

encontrar un método objetivo para evaluar el dolor que tienen los pacientes permitiría estandarizar los resultados de los diferentes estudios y obtener resultados más claros de cuáles son las intervenciones que realmente tienen una eficacia demostrada. La clasificación del dolor según su patogenia no presenta una utilidad en el manejo clínico de los pacientes, en donde se prefiere clasificar a los mismos en función de la intensidad de su dolor, pero sí es útil desde un punto de vista académico; la única distinción útil es la diferenciación entre el dolor nociceptivo y el dolor neuropático porque esta distinción tiene importancia a la hora de escoger el tratamiento adecuado. Otro dolor que también tiene un manejo diferente es el provocado por las metástasis óseas y en donde hay tratamientos que han demostrado su eficacia.

En lo que respecta al tratamiento, hay muchos estudios científicos publicados pero pocos que presentan evidencias significativas que cambien el enfoque del manejo farmacológico. La escala analgésica de la OMS ha sido la base del manejo del dolor de los pacientes oncológicos desde 1986 y hoy en día su papel en el manejo de estos pacientes está en entredicho. De los fármacos del primer escalón hay muchos estudios y revisiones sistemáticas donde la evidencia no es suficiente ni a favor ni en contra de los AINES y del paracetamol. Estudios recientes avalan la eficacia de la dipirone tanto en monoterapia como combinado por lo que hacen falta ensayos clínicos con un tamaño muestral mayor que comparen este fármaco con los tratamientos estándar de este escalón analgésico. Los estudios recientes plantean un manejo del dolor moderado con dosis bajas de morfina, un fármaco del tercer escalón, en lugar de los opioides menores que no han demostrado una mayor eficacia que los fármacos del primer escalón, de tal manera que hacen falta estudios comparativos con mejor evidencia que para comparar el manejo con dosis bajas de morfina desde un inicio frente al manejo clásico con fármacos combinados del primer y segundo escalón. En lo que respecta al tercer escalón, existe mucha bibliografía publicada al respecto pero pocos estudios aportan una evidencia que cambie significativamente el enfoque terapéutico y las guías de manejo. La morfina es el tratamiento de elección en este escalón y siempre tendría que ser el fármaco de referencia que se use como comparación en los ensayos clínicos. Otro concepto importante cuyos resultados apoyan su eficacia es la rotación de opioides en caso de falta de respuesta o intolerancia al tratamiento. Un fármaco que presenta unas

características diferentes en este grupo de opioides es la metadona, opioide del que hay muy pocos estudios publicados y que puede ser una línea de tratamiento interesante por su efecto antagonista de los receptores NMDA podría ser un fármaco importante en dolores severos con mala respuesta a opioides mayores y al dolor de tipo neuropático pero hacen falta ensayos clínicos aleatorizados que confirmen su eficacia en estos contextos clínicos.

Respecto al uso de las técnicas intervencionistas, las evidencias más recientes plantean la posibilidad de su uso en fases tempranas de la enfermedad, pudiendo realizarse ensayos clínicos en donde compares el tratamiento inicial sólo con fármacos en comparación con un tratamiento combinado con técnicas invasivas y fármacos para saber si se tratan de esquemas de tratamiento más eficaces manteniendo una seguridad similar.

Los fármacos adyuvantes son una línea de investigación fundamental en los últimos años en el manejo del dolor oncológico de cualquier tipo pero especialmente del dolor oncológico. Hay muchos fármacos que están a estudio y en muchas ocasiones la evidencia no es muy clara ni a favor ni en contra. Otro problema que hay también, al igual que en el dolor oncológico en general, es la falta de una escala objetiva de valoración que nos permita estandarizar la respuesta a los tratamientos, siendo el dolor neuropático un tipo de dolor que presenta escalas de evaluación propias. Ya hay fármacos que han demostrado eficacia como son los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (venlafaxina y duloxetina) y antiepilépticos como la pregabalina, haciendo falta más estudios por falta de eficacia demostrada para fármacos como la gabapentina a pesar de su recomendación tras una valoración beneficio/riesgo según las guías o la ketamina que hay publicaciones que plantean su posible papel en el tratamiento de este dolor pero de momento la evidencia es insuficiente. Recientemente un estudio ha presentado resultados prometedores en el uso de inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (panitumumab) para el manejo de este dolor, pero el tamaño muestral es pequeño (14 de 20 pacientes presentaron una mejoría en su sintomatología) de tal forma que próximos estudios pueden usar poblaciones de mayor tamaño y ensayos aleatorizados en donde se compare a este anticuerpo monoclonal con el

tratamiento de elección para el dolor neuropático para demostrar si su eficacia es mayor al grupo control, es similar o no demuestra eficacia.

La evidencia reciente en lo que respecta al manejo de estos pacientes comienza a recomendar un manejo integral y multidisciplinar desde estadios iniciales de la patología combinando tratamiento farmacológico, no farmacológico (incluyendo terapias intervencionistas). Hacen falta ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que confirmen estas hipótesis.

Las terapias integrales son objeto de estudio en los últimos años y se creen que pueden ser una línea de tratamiento adyuvante en estos pacientes desde un inicio por su seguridad y poco riesgo de efectos adversos en los pacientes, a pesar de que hoy en día la evidencia disponible no es de muy buena calidad y su eficacia no ha sido demostrada mediante ensayos clínicos aleatorizados que incluyan terapias integrales combinadas con fármacos frente a manejo farmacológico solo.

Del dolor por metástasis óseas, los estudios publicados avalan la eficacia de los esquemas de tratamiento con radioterapia y/o isótopos radioactivos junto al uso de fármacos como es el caso de los bifosfonatos, habiendo estudios que plantean la posibilidad de que tengan un efecto analgésico adicional aunque harían falta más estudios al respecto, u otros fármacos antirresortivos como el denosumab.

CONCLUSIONES

- El dolor es una sintomatología frecuente en los pacientes con cáncer, distinguiéndose el dolor nociceptivo y el dolor neuropático, los cuales tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y unas características clínicas y un manejo terapéutico diferente.
- El diagnóstico del dolor oncológico se realiza mediante la evaluación subjetiva de los pacientes mediante la escala visual analógica. No existe un método objetivo de diagnóstico y cuantificación del dolor, siendo una de las líneas de investigación fundamentales en el futuro para mejorar el proceso de diagnóstico.
- Se están estudiando medidas no farmacológicas para el manejo multidisciplinar de estos pacientes que se piensa por los estudios que se han hecho al respecto que podrían implementarse desde fases iniciales de la enfermedad junto al manejo farmacológico, aunque de momento la evidencia disponible no es muy concluyente en lo que respecta a su eficacia, haciendo falta estudios futuros con mejor diseño y mayor tamaño muestral.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Russo MM, Sundaramurthi T. An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Jun;35(3):223-228. doi: 10.1016/j.soncn.2019.04.002.
- ² Virgen CG, Kelkar N, Tran A, Rosa CM, Cruz-Topete D, Amatya S, Cornett EM, Urits I, Viswanath O, Kaye AD. Pharmacological management of cancer pain: Novel therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec;156:113871. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113871.
- ³ Sánchez CJ, Zambrano CB. Dolor oncológico. *Revisiones en cáncer.* 2020;34(4):212-20.
- ⁴ Cabezón-Gutiérrez L, Vilorio-Jiménez MA, Pérez-Cajaraville J, Álamo-González C, López-Trigo JA, Gil-Gregorio P; en representación del Comité de Expertos del Dolor de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Dolor irruptivo oncológico en el anciano [Breakthrough cancer pain in the elderly]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017 Sep-Oct;52(5):271-277. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2016.10.003.
- ⁵ Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, Chwistek M, Cleeland C, Craig D, Gafford E, Greenlee H, Hansen E, Kamal AH, Kamdar MM, LeGrand S, Mackey S, McDowell MR, Moryl N, Nabell LM, Nesbit S; BCPS; O'Connor N, Rabow MW, Rickerson E, Shatsky R, Sindt J, Urba SG, Youngwerth JM, Hammond LJ, Gurski LA. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Aug 1;17(8):977-1007. doi: 10.6004/jnccn.2019.0038.
- ⁶ Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1058-1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162.
- ⁷ Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 10;11(4):510. doi: 10.3390/cancers11040510.
- ⁸ Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 30;20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047.
- ⁹ Fink RM, Gallagher E. Cancer Pain Assessment and Measurement. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Jun;35(3):229-234. doi: 10.1016/j.soncn.2019.04.003.
- ¹⁰ Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018 May;68(3):182-196. doi: 10.3322/caac.21453.
- ¹¹ León MX, Santa-Cruz JG, Martínez-Rojas S, Ibatá-Bernal L. Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor oncológico (revisión de la literatura). *Revista mexicana de anestesiología.* 2019 Mar;42(1):45-55.

- ¹² Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care - overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med (Lond)*. 2018 Feb;18(1):17-22. doi: 10.7861/clinmedicine.18-1-17.
- ¹³ Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMOGuidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi: 10.1093/annonc/mdy152.
- ¹⁴ Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 12;7(7):CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
- ¹⁵ Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 2;115(9):135-142. doi: 10.3238/arztebl.2018.0135.
- ¹⁶ Oh D, Haffey P, Patel A, Gulati A. Intravenous Ketamine for Cancer Pain Management, Including Flares During the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study. *Pain Med*. 2021 Jul 25;22(7):1642-1650. doi: 10.1093/pm/pnab163.
- ¹⁷ Cameron MG, Kersten C. Prospective case series of neuropathic cancer pain in patients treated with an EGFR-inhibitor. *Palliat Med*. 2022 Jul;36(7):1154-1162. doi: 10.1177/02692163221102003.
- ¹⁸ Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer J*. 2019 Sep/Oct;25(5):343-348. doi: 10.1097/PPO.0000000000000399.
- ¹⁹ Jing D, Zhao Q, Zhao Y, Lu X, Feng Y, Zhao B, Zhao X. Management of pain in patients with bone metastases. *Front Oncol*. 2023 Mar 16;13:1156618. doi: 10.3389/fonc.2023.1156618.